

**Das Verhalten des Rattenunterkiefers
nach maximaler Röntgenbestrahlung
bei Verabreichung von Tanderil und Hostacain**

Albin Widmayr

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551910_0069

AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR KIEFERCHIRURGIE
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. H.H. Grasser

DAS VERHALTEN DES RATTENUNTERKIEFERS NACH
MAXIMALER RÖNTGENBESTRAHLUNG BEI VERABREICHUNG
VON TANDERIL UND HOSTACAIN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Ludwig Maximilians-Universität zu München
in der Zahnheilkunde

vorgelegt von
Albin Widmayr
aus Mengkofen/Ndb.

1974

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. H. -H. Grasser

Dekan: Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 11. 3. 1975



INHALTSÜBERSICHT

A THEORETISCHER TEIL

1. Problematik der Röntgenbestrahlung
2. Sinn und Zweck der Versuche
3. Verwendete Pharmaka

B TIEREXPERIMENTELLER TEIL

1. Systematik der Versuche
2. Narkose
3. Fixierung der Tiere
4. Bestrahlung
5. Die Versuchsgruppen
6. Auswertung der Versuche
7. Ergebnis der Versuche

C ZUSAMMENFASSUNG

D BEDEUTUNG FÜR DIE KLINIK

DAS VERHALTEN DES RATTENUNTERKIEFERS NACH MAXIMALER RÖNTGENBESTRAHLUNG BEI VERABREICHUNG VON TANDERIL UND HOSTACAIN

A THEORETISCHER TEIL

1. Problematik der Röntgentumorbestrahlung

Das Problem der Röntgentumorbestrahlung besteht oft darin, daß die notwendig hohe Tumordosis nicht verabreicht werden kann, da vorzeitig unerwünschte Nebenreaktionen auftreten, die sich an der Haut, Schleimhaut oder am Knochen zeigen. Radiologen und Kliniker haben deshalb seit der therapeutischen Anwendung der ionisierenden Strahlen versucht, diese Begleiterscheinungen auszuschalten oder zumindest zu verringern.

Einige Zeit schon ist man der Ansicht, daß der Wirkungsmechanismus ionisierender Strahlen überwiegend auf chemischen und physikochemischen Vorgängen beruht. (6, 9)

Deshalb ist die Forschung auf die Entwicklung von Pharmaka gerichtet, die diese chemischen und physikochemischen Vorgänge im Sinne einer Verringerung der unerwünschten Nebenreaktionen beeinflussen, ohne dabei jedoch den gewünschten therapeutischen Effekt in Frage zu stellen. KÄRCHER (15) versuchte dem Ziel durch Pharmaka näher zu kommen, die die Reparationsvorgänge bei reversiblen Strahlenschäden beschleunigen oder verstärken, während DITTRICH und andere (1, 6, 17) Stoffe verwendeten, die ihrer Ansicht nach auf den chemischen Primärvorgang wirken, indem sie die Energieleitung oder den Energietransport hemmen.

Die bisher gefundenen Schutzsubstanzen lassen sich einteilen in SH-Gruppenträger (7) (Cysteamin, N-Acetylcysteamin, S-Aminoethylthiuronium = AET), Organextrakte, Zellsuspensionen, bestimmte Gase (Edelgase, Stickoxydul, Cyclopropan usw.), biogene Amine (7), und Stoffe, die auf das sympathische und parasympathische Nerven-

system wirken. (15)

Der bei der Bestrahlung auftretende Schädigungsgrad ist einerseits abhängig von der Bestrahlungsart, der Einzel- und Gesamtdosis, andererseits von der Anatomie und Größe des Bestrahlungsgebietes, da die Empfindlichkeit der einzelnen Gewebe und Zellgruppen verschieden stark ist. Am empfindlichsten gegenüber Bestrahlung reagiert das lymphatische Gewebe, dann folgen - geordnet nach dem Grad ihrer Empfindlichkeit - die Leukozyten (polymorphkernige und eosinophile), das Knochenmark, die Keimdrüsen, Haut und Schleimhäute, schließlich die Bindegewebe-, Muskel-, Knochen- und Nervenzellen. Außerdem spielen individuelle Faktoren, die in der Konstitution des Patienten, im Lebensalter, in den Stoffwechsel- und Kreislaufverhältnissen und schließlich in der Allergiebereitschaft begründet sind, eine nicht unerhebliche Rolle.

Am Knochen auftretende Nebenreaktionen sind die radiogenen Nekrosen. Klinisch stellen sie sich uncharakteristisch dar. Die für den Kliniker sichtbaren Erscheinungen sind anfangs im Gegensatz zu den starken Schmerzen, über die die Patienten klagen, gering. Erst später kommt es zu Fistelbildungen, die sich im Kieferbereich sowohl an der Haut als auch an der Schleimhaut zeigen. Sie sind typisch für die Röntgenschädigung trichterförmig eingezogen. Dünnflüssiges übelriechendes Sekret entleert sich. Röntgenologisch sind im frühen Stadium der Strahlennekrose keine pathologischen Veränderungen sichtbar. In dieser Phase ist der krankhafte Befund nur histologisch feststellbar. Im weiteren Verlauf lassen sich auch röntgenologisch Demarkierungslinien und vakuoläre Degeneration am Knochen aufzeigen. Schließlich kann es zur Sequestrierung - oft erst nach Monaten bis Jahren - kleiner und großer Knochenstücke kommen.

Bedingt sind die Osteoradionekrosen durch den Osteozytentod (19), die Schädigung der Knochengrundsubstanz (22) und durch Gefäßveränderungen (31). Es kommt im Knochen zu Schäden an den Haverschen Kanälen und den im Knochenmark verlaufenden Gefäßen, die in Intimawucherungen mit Gefäßverschlüssen im Sinne einer Endarteritis bestehen. Häufig lassen sich Osteoradionekrosen am Unterkiefer feststellen, da

an der arteria mandibularis selbst Degenerationsprozesse auftreten, die Lumenverschlüsse mit Thrombenbildung zur Folge haben können. (10, 11) Zudem wirkt sich ungünstig die Anatomie der mandibula aus, da nach Verschluß der arteria mandibularis keine anastomierenden Gefäße die Blutversorgung des Knochens übernehmen können.

2. Sinn und Zweck der Versuche

Sinn der nachfolgend dargelegten tierexperimentellen Untersuchungen war es, festzustellen, ob und wie weit die Verabreichung von Tanderil oder Hostacain zu einer Verminderung der unerwünschten Reaktionen bei maximaler Röntgenbestrahlung des Rattenunterkiefers führt.

3. Verwendete Pharmaka

Wirkungsweise antiphlogistischer Mittel

Tanderil ist ein stark antiphlogistisch und antipyretisch wirkendes Pyrazolidinderivat. Die Verbindung ist mit einem von der Arbeitsgruppe BURNS et al. (4) beschriebenen Stoffwechselprodukt des Phenylbutanzons identisch. Tanderil hat Säurecharakter (3, 4, 21). Die Resorption von Tanderil aus dem Gastrointestinaltrakt des Menschen erfolgt praktisch vollständig. Bei täglichen Gaben von 4mal 200 mg Einzeldosis stieg der Plasmaspiegel bei 12 Versuchspersonen progressiv an und blieb dann auf konstanter Höhe.

Tanderil erweist sich trotz des phenolischen Charakters im Stoffwechsel als außergewöhnlich stabil. Seine biologische Halbwertszeit beträgt beim Menschen 48 - 72 Stunden, bei der Ratte 8, beim Kaninchen 4 - 5 Stunden. Im Blut erfolgt eine Bindung an die Plasmaproteine. 98 % der Substanz sind bei einem Plasmaspiegel von 5 - 15 %mg gebunden. Bei subkutaner Injektion einer 0,75 %igen Lösung von Formaldehyd in eine Hinterpfote der Ratte bewirkt Tanderil in Dosen 50 mg/kg i. p. eine durchschnittliche Schwellungsminderung von 34 %. Eine deutliche Hemmung der Exsudation kann an der Formalinperitoniti-

tis durch Gaben von Tanderil erreicht werden. Zugleich tritt die Hemmwirkung von 50 mg/kg Tanderil s.c. frühestens nach 24 Stunden ein und erreicht ihren Höhepunkt nach weiteren 24 Stunden. Der rasche Übergang von Tanderil in Ascitesflüssigkeit, wo es bereits nach 24 Stunden höhere Konzentrationen aufweist als im Blut, ist auffallend.

An den Granulomtaschen nach Seyle ließen sich interessante Ergebnisse zeigen. Tanderil hatte eine intensive antiproliferative Wachstumshemmung des entzündlichen Granulomgewebes, und einen anti-exsudativen Effekt zur Folge, der bei täglicher Medikation von 100 mg/kg per os erzielt wurde. Eine analgetische Wirkung kann mit Tanderil nur nach Gaben von sehr hohen Dosen erreicht werden. Es wurden verschiedene Versuche (elektrische Pulpareizung der oberen Inzisivi des Kaninchens, Reizung des Mäuseschwanzes mit der Wärmestrahlung und der Hot-Plate-Methode bei der Maus) vorgenommen. In Versuchen konnte gezeigt werden, daß Tanderil bei i.p.-Applikation zu einer beträchtlichen Fiebersenkung führt. (9, 14, 27, 28, 29, 30)

Klinische Beobachtungen haben gezeigt (18, 26), daß prophylaktische Dosen von 600 mg Tanderil am Tage vor der ersten Bestrahlung und 300 - 400 mg Erhaltungsdosis während der Radiotherapie die Entstehung des Strahlenerythems und die Entwicklung der Strahlendermatitis hemmen können. In der Regel ist auch das Allgemeinbefinden der Patienten verbessert. Eine Strahlenschutzwirkung durch Tanderil wurde jedoch an ganzkörperbestrahlten Tieren und Pflanzen durch experimentelle Untersuchungen teils ausgeschlossen, teils bejaht. (17, 8) Der Effekt energiereicher Strahlen auf den Tumor wird nicht beeinträchtigt (16).

Der pharmakodynamische Effekt von Lokalanästhetika

Heiss und Rost (12) stellten fest, daß Hostacain o.V. und Oxyprocain forte eine entzündungshemmende Wirkung besitzen. An der Zahnpulpa konnte diese Frage nicht befriedigend geklärt werden. Deshalb prüften sie die Wirkung dieser Medikamente am Pfotenödem der Ratte.

Die Ödeme wurden mit einer Aerosillösung herbeigeführt. In ihrer Versuchsreihe behandelten sie zum Vergleich auch eine Gruppe mit Butazolidin.

Das Pfotenvolumen war bei der Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere) nach 24 Stunden auf 234,1 % angestiegen. Die Steigerung nach lokaler Infiltration von Hostacain o. V. und Oxyprocain forte lag bei 143,8 % bzw. 152,2 %.

Bei der Leistungsanästhesie des Nervus ischiaticus lagen die Werte bei 140,2 % bzw. 126,9 %. Die beiden getesteten Lösungen zeigten also eine entzündungshemmende Wirkung. Bei Butazolidin lag der Wert bei 163,5 %.

In der zahnärztlichen Praxis hat sich Hostacain 3 % o. V. zur Heil-anästhesie bei Pulpitiden bereits bewährt. Auch bei klinisch manifesten Osteoradionekrosen wurde die infiltrative Behandlung mit Hostacain o. V. erfolgreich eingesetzt.

Die Pharmakodynamik von Hostacain 3 % o. V. beruht wahrscheinlich auf einer Normalisierung der Blutzirkulation, einer Abdichtung der Kapillaren, einer Unterbrechung der Schmerzleitung, sowie einer bakteriostatischen Wirkung. Bei Hostacain o. V. handelt es sich um ein 2-Chlor-6-Methyl-N-Butyl-aminoacetanilidphosphat.

B TIEREXPERIMENTELLER TEIL

1. Systematik der Versuche

Als Versuchstiere wurden Albinoratten verwendet. Zu Beginn der Bestrahlung waren die Tiere mindestens 8 Wochen alt.

Durchgeführt wurden die Versuche an der Klinik und Poliklinik für Radiologie der Universität München. Die Ratten wurden mit normalen Preßfutter - Altromin R. der Altromin GmbH, Lage/Lippe - versorgt.

2. Narkose

Um die Bestrahlung durchführen zu können, wurden die Tiere jeweils 10 Minuten vorher narkotisiert. Als Narkotikum verwendeten wir Nembutal, das intraperitoneal injiziert wurde. Die Narkosedosis betrug 0,2 ml Nembutal.

3. Fixierung der Tiere

Um eine absolute Ruhigstellung der Tiere zu gewährleisten und um das Bestrahlungsfeld genau einstellen zu können, wurden die narkotisierten Versuchstiere in Rückenlage auf Bretter gebunden.

Das Fixierbrett hatte die Ausmaße von 20 mal 35 cm. An den vier Ecken waren jeweils zwei Löcher gebohrt, durch die Bänder gefädelt waren, mit denen die Ratte an den Extremitäten festgebunden wurde. Ebenso befanden sich an der Mitte einer Breitseite zwei Löcher, durch die die Bänder zum Fixieren des Kopfes gezogen waren. Der Kopf wurde festgehalten, indem wir das Band durch das Maul zwischen Inzisivi und Molaren über das Oberkiefer schlangen und festbanden.

4. Bestrahlung

Als Bestrahlungsquelle verwendeten wir das Teletherapiegerät vom Typ Gammatron der Firma Siemens. Das Gerät hat eine umschlossene Co 60 Strahlenquelle, deren Aktivität maximal bis 3000 Curie beträgt.

Diese Bestrahlungsquelle erwies sich als für unsere Experimente am günstigsten, da sich in Folge des Blendensystems eine scharfe Begrenzung des Strahlenbündels einrichten läßt, und die Tiefendosis durch den guten Aufbaueffekt ihren Höchstwert in 5 mm Wassertiefe erreicht. Unter weitgehender Schonung der Haut war es so möglich den Versuchstieren auf ein relativ großes Feld hohe Herddosen zu verabreichen. Der Fokus-Hautabstand betrug 50 cm (Bild 1). Jedes Tier erhielt die jeweils vorgesehene Herddosis von 3800, 4750 und 5700 R, die in einem einwöchigen Turnus in Fraktionen von 950 R verabreicht wurde. Die einzelnen Fraktionen strahlten wir auf ein Feld, das durch Lamellenraster und eine vorgestellte, mit Kupfer beschichtete Bleiblende auf eine Größe von 1,5 mal 1,5 cm eingestellt war.

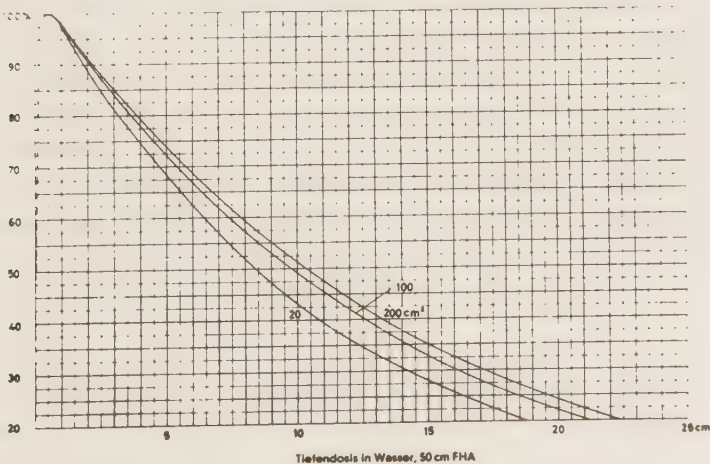


Bild 1

5. Die Versuchsgruppen

Gruppe I - Tiere ohne Medikation

Um normale Tiere und bestrahlte Tiere ohne Medikation gegenüber bestrahlten mit Medikation vergleichen zu können, wurden folgende Kontrollserien gehalten.

Serie 0 - normale Tiere (normale Ernährung, keine Bestrahlung)

Serie A - normale Tiere mit einer Röntgenbelastung von 3800 R

Serie B - normale Tiere mit einer Röntgenbelastung von 4750 R

Serie C - normale Tiere mit einer Röntgenbelastung von 5700 R

Gruppe II - Tiere mit Tanderilmedikation

Die Tiere dieser Gruppe erhielten eine Gesamtdosis von 5700 R.

Serie A

Drei Tage vor der ersten Bestrahlung begannen wir den Ratten intraperitoneal 0,2 ml (20 mg/kg Körpergewicht) sterile Tanderilösung zu injizieren. Diese Injektionen wurden solange täglich durchgeführt, bis die vorgesehene Herddosis von 5700 R, in wöchentlichen Fraktionen von 950 R, erreicht war. Die tägliche Applikation des Medikaments erfolgte zum gleichen Zeitpunkt. Am Bestrahlungstag wurde den noch nicht narkotisierten Tieren die Tanderilösung eine Stunde vor der Bestrahlung injiziert. Die Tiere verhielten sich nach der Injektion normal.

Serie B

Bei diesen Ratten wurde die Applikation von Tanderil per os vorgenommen. Mittels einer speziellen Magensonde wurden den Tieren jeweils 4 mg Tanderil, das in 1 ccm gelöst worden war, verabreicht. Zeitlich wurde genauso verfahren wie bei Serie A.

Gruppe III - Tiere mit Hastacain o. V. -Medikation

Die Tiere dieser Gruppe erhielten eine Gesamtdosis von 5700 R.

Vor jeder Bestrahlung (950 R) injizierten wir entlang der Innen- und Außenseite des rechten und linken Unterkieferastes insgesamt 0,5 ccm Hostacain 3 % ohne Vasokonstringens.

6. Auswertung der Versuche

Die Tiere standen ständig unter Beobachtung. Gewichtskontrollen wurden durchgeführt, klinische Beurteilungen der Strahlenschäden an Haut und Schleimhaut vorgenommen und auf das Allgemeinbefinden der Tiere geachtet.

Acht Wochen bzw. 10 Monate nach der letzten Bestrahlung wurden die überlebenden Tiere getötet. Wir präparierten die Unterkiefer heraus und unterzogen sie einer Röntgenuntersuchung. Die Aufnahmen der verschiedenen Gruppen und Serien wurden miteinander verglichen.

Außerdem stellten wir Schnitte für die histomorphologische Untersuchung her. Die Kieferknochen wurden eine Woche in 10 %iger Formalinlösung fixiert und anschließend gewässert. Vier weitere Tage lagen die Präparate in einer auf- und absteigenden Alkoholreihe. Zur Entkalkung brachten wir die Unterkieferknochen für eine Woche in 5 %ige Salpetersäure und einen Tag in Natriumsulfat. Das entkalkte Gewebe wurde nun in Zelloidin eingebettet. Acht Wochen später wurden mit dem Mikrotom 12 - 15 μ dicke Schnitte hergestellt. Gefärbt wurden die Schnittpräparate nach HE, PAS und van Gieson.

7. Ergebnis der Versuche

Gruppe I - Tiere ohne Medikation

Serie 0 - 10 Versuchstiere - keine Bestrahlung

Die Tiere dieser Serie entwickelten sich normal. Die histologische Untersuchung des Unterkieferknochens ergab: Typischer Geflechtknochen, normaler Aufbau, mehrere Sinus mit zarten Wänden.

Serie A - 14 Versuchstiere - Gesamtdosis 3800 R

Klinisch und röntgenologisch konnten bei dieser Serie keine Zeichen für eine Osteoradionekrose gefunden werden.

Der histologische Befund aber wies bei dieser Strahlendosis bereits pathologische Veränderungen im Knochen auf. Es zeigten sich zwar keine gravierenden Abweichungen vom gesunden Knochen, aber doch deutliche fibrotische Arterienwandverdichtungen.

Eine zusätzliche Verletzung der oralen Schleimhaut und des Unterkieferknochens - Infektionspforte -, die bei der Hälfte dieser Tiere durch Extraktionen der ersten Molaren links und rechts herbeigeführt wurde, veränderte den klinischen, röntgenologischen und histologischen Befund nicht. Die Extraktionswunden heilten normal ab. Die Kontrollzeit erstreckte sich über 10 Monate hin.

Serie B - 7 Versuchstiere - Gesamtdosis 4750 R

Bei dieser Serie traten bei zwei Tieren, kurz nachdem sie die vorge-sehene Herddosis von 4750 R erhalten hatten, in einem epilierten Bezirk charakteristische entzündliche Prozesse zum Mundboden hin auf. Als den übrigen Tieren die ersten Molaren extrahiert worden waren, zeigten sich auch bei ihnen innerhalb von 10 Tagen radionekrotische Veränderungen, die sich bis zur Größe eines Einmarkstückes ausweiteten. (Bild 2)

Eine Ratte, bei der keine Zähne extrahiert worden waren, überlebte. Für die übrigen Tiere wurde die Nahrungsaufnahme immer schwieri-

ger. Sie verendeten im Zeitraum von 12 Wochen. Durch die Gabe von Penicillin ließ sich keine Besserung der sequestrierenden Strahlenosteomyelitis erreichen.

Die klinische Diagnose - Osteoradionekrose - konnte sowohl röntgenologisch als auch histologisch gesichert werden.



Bild 2

Röntgenbefund

Im Röntgenbild war eine starke Entmineralisierung des Knochens und der Zähne zu erkennen (Bild 3) und teilweise eine völlige Auflösung

der Knochenstruktur.

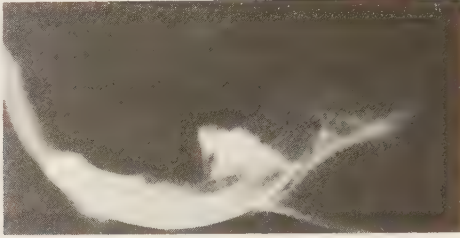


Bild 3

Histologischer Befund

Die Knochenbälkchen waren deutlich verschmälert, stark entmineralisiert und teilweise hochgradig atrophisch. Lakunäre Resorptionen, gelegentliche Anhäufungen von Osteocyten, wenig Osteoblasten, traten auf. Weiterhin war fast ein völliger Schwund des blutbildenden Markes, das durch faserreiches Gewebe ersetzt war, zu beobachten. Deutliche fibrotische Wandverdickungen der Arterien und Arteriolen und Nekrosen des Knochens wurden sichtbar. (Bild 4)

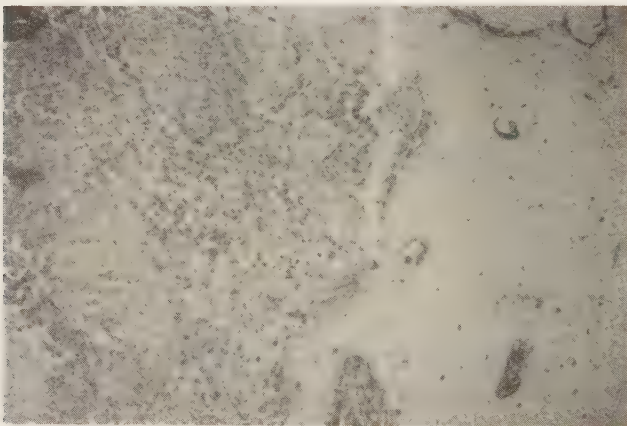


Bild 4

Serie C - 7 Versuchstiere - Gesamtdosis 5700 R

In dieser Gruppe zeigte sich, daß eine Herddosis von 5700 R ausreicht auch ohne Schaffung einer Infektionspforte durch Extraktionen radionekrotische Prozesse hervorzurufen. Bei allen Tieren traten geschwürige Defekte auf, aus denen sich übelriechendes Sekret entleerte. (Bild 5) Histologisch und röntgenologisch deckte sich der Befund mit dem der Serie B. Der Tod der Tiere trat 6 - 8 Wochen nach Abschluß der Bestrahlung ein.



Bild 5

Auffallend war in Serie B und C, daß die Abnützung der Nagezähne nicht mehr regeneriert werden konnte (Bild 6) und die Tiere einen durchschnittlichen Gewichtsverlust von 20 g gegenüber ihrem Gewicht bei der ersten Bestrahlung hatten.

Es zeigte sich auch in Serie C, daß durch die Gabe von Penicillin keine Besserung der Strahlenosteomielitis zu erreichen war.

Vergleichsweise nahmen unbestrahlte Tiere (Kontrolltiere) in diesem Zeitraum 60 - 80 g an Gewicht zu.

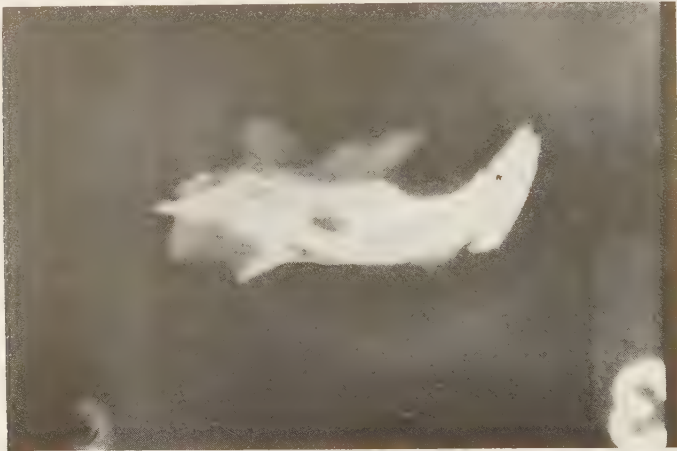


Bild 6

Gruppe II - Tiere mit Tanderilmedikation Gesamtdosis 5700 R

Serie A - Applikationsmodus intraperitoneal

Durch die regelmäßige intraperitoneale Tanderilapplikation ließen sich die zu erwartenden Strahlenschäden an der Außenhaut, an der Schleimhaut und am Knochen verringern. Keine Ödeme, kein Haar- ausfall, keine auffälligen Veränderungen an Schleimhaut und Knochen, keine sichtbaren Schäden an den Zähnen.(Bild 7)

Der Wachstumsschub der Nagezähne war unverändert. Bei dieser maximalen Strahlenbelastung war allerdings der Allgemeinzustand

dieser Tiere - Stagnation der Gewichtszunahme in der Bestrahlungszeit - ca. 4 Wochen lang reduziert.



Bild 7

Röntgenbefund

Im Röntgenbild fanden sich nur geringe Strukturveränderungen im Sinne einer Entmineralisierung am Knochen und an den Zähnen (Bild 8). Auffällig war eine gewisse Knochenrarefizierung des Alveolarfortsatzes mit Verbreiterung des Periodontalspalt es im Bereich der Molaren.

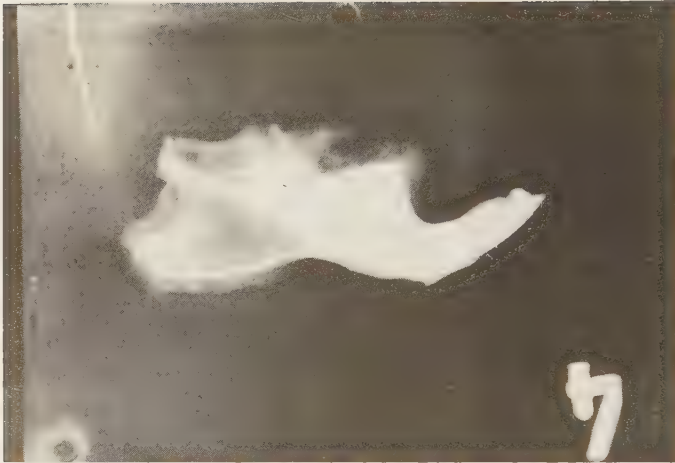


Bild 8

Histologischer Befund

Bei 8 von 10 Tieren zeigte sich am Alveolarknochen ein verstärkter lamellärer Knochenauf- und Knochenumbau mit mäßiger mosaikartiger Sklerosierung. Dabei beeindruckte häufig eine mesenchymale Ossifizierung mit Osteoblastenreihen aus unmittelbar angrenzenden, unterschiedlich stark fibrosierenden entzündlichen Reaktionen (Bild 9). Gelegentlich fanden sich in diesen Fibrosierungsherden auch kleine kugelförmige Zementierungen. In den erhaltenen Markräumen konnte eine weitgehend regelrechte Myelopoese nachgewiesen werden. An den Gefäßen fanden sich keine Anhaltspunkte für eine Strahlenangiopathie, nur vereinzelt waren Wandhyalinisierungen kleiner Arterien bzw. Arteriolen auffällig.

Bei 2 von 10 Tieren lag eine stärkere teils nekrotisierende subepitheliale Entzündung vor, die sich bis in das tiefe Zahnbett ausdehnte. Hierbei fand sich neben der gleichzeitig vorhandenen mesenchymalen Ossifikation im Bereich des Alveolarknochens auch verschiedentlich ein stärkerer Abbau neugebildeten Knochengewebes durch Osteoblasten.

Ob diese stärkeren Entzündungen mit Knochenbeteiligung direkte Strahlenfolge oder Ausdruck einer sekundären Infizierung waren, bleibt offen.

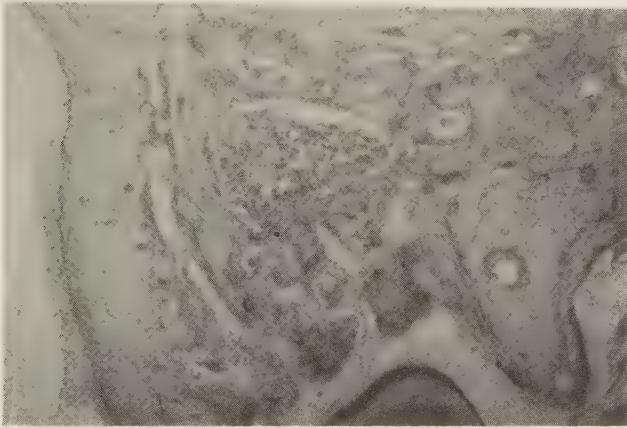


Bild 9

Serie B - Applikationsmodus per os

Die Tiere dieser Serie machten einen besseren Eindruck, als die Tiere der vorausgegangenen Serie mit der intraperitonealen Verabreichung. Es zeigten sich auch hier keinerlei Zeichen eines Röntgenschadens, weder an der Haut, an der Schleimhaut noch am Knochen. Depilationen traten ebensowenig auf wie Weichteilschwellungen und Ulcerationen (Bild 10). Das Allgemeinverhalten und die Freßlust dieser Tiere war unseres Erachtens in der Bestrahlungsphase und während der Nachbestrahlungszeit etwas weniger beeinträchtigt als das

der Tiere der vorausgegangenen Serie.

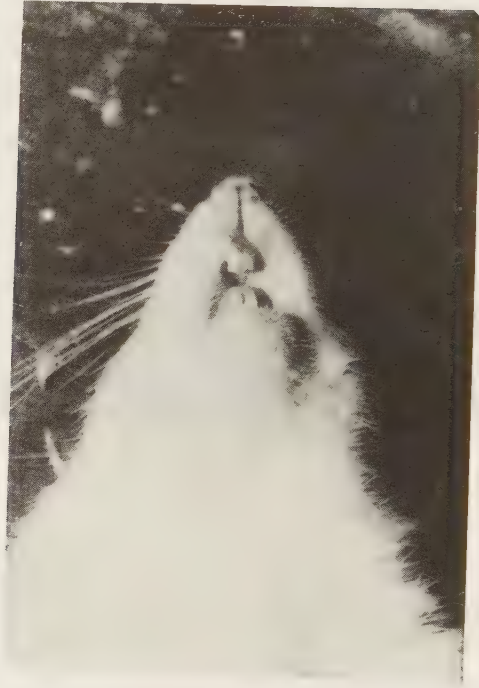


Bild 10

Röntgenbefund

Auf den Röntgenaufnahmen konnte im Vergleich zu den nicht bestrahlten Kiefern kein wesentlicher Unterschied festgestellt werden. Die Knochenstrukturen waren unverändert. Mineralisationsstörungen ließen sich weder im Bereich des Knochens noch im Bereich der Zähne nachweisen. Allerdings fiel auch hier eine geringe Verbreiterung des

Peridontalspaltes an den Molaren auf (Bild 11).



Bild 11

Histologischer Befund

Der feingewebliche Befund deckte sich mit den Beobachtungen in Serie A. Nekrotisierende Entzündungen waren hier bei keinem der Tiere nachzuweisen.

Gruppe III - Tiere mit Hostacain o. V. -Medikation Gesamtdosis 5700 R

Nach der 3. bzw. 4. Bestrahlung traten bei fast allen Versuchstieren starke Ödeme entlang der Mandibula auf. Das Allgemeinbefinden der Tiere wurde dadurch allerdings nicht beeinträchtigt. Die Auswertung dieser Gruppe ergab weder klinisch noch röntgenologisch eine Strahlenschädigung. Im histologischen Bild zeigten sich ebenfalls keine

auffallenden Veränderungen (Bild 12).



Bild 12

C ZUSAMMENFASSUNG

Das Ausmaß und die Intensität der Strahlenreaktionen sind einerseits von physikalischen und andererseits von biologischen Faktoren abhängig. Während die Strahlenart und Strahlenenergie, Dosierungen und Applikationsweise genau bestimmt werden können, sind die biologischen Gegebenheiten wie konstitutionelle Momente, Reaktionsbereitschaft und Empfindlichkeitsunterschiede der Gewebe, Durchblutungs- und Stoffwechselverhältnisse genau definierbar.

Da bei der Hochvolttherapie durch den Aufbaueffekt das Dosismaximum von der Körperoberfläche in die Tiefe des Gewebes verlagert wird, kommt es an der Hautoberfläche zumeist nur zu geringen Bestrahlungsreaktionen. Am Fett- und Muskelgewebe dagegen treten noch nach Wochen und Monaten Degenerations- und Indurationsprozesse auf, während sich am Knochen und besonders an den Schleimhäuten nicht selten akute Strahlenschäden manifestieren. Diese Bestrahlungsfolgen sind, wie wir im vorausgehenden gesehen haben, auch bei der Ratte dosisabhängig.

In dieser tierexperimentellen Studie haben wir deshalb die Strahledosis gesucht, die am Rattenunterkiefer zu einer Osteoradionekrose führt und gleichzeitig haben wir Tanderil und Hostacain hinsichtlich ihres Effektes geprüft.

In der Gruppe I (Serie A, B, C) wurde die Mandibula der Ratten durch Hochvolttherapie mit unterschiedlichen Röntgendosen und zwar 3800 R, 4750 R und 5700 R belastet. In der Serie A traten nach einer Strahlenbelastung von 3800 R am Rattenknochen keine Bestrahlungsschäden im Sinne einer Osteoradionekrose auf, selbst wenn durch Extraktion von Molaren Wunden im Bestrahlungsbereich gesetzt worden waren.

Bei einer Dosis von 4750 R zeigten sich kurze Zeit nach der Bestrahlung spontan und nach Setzen einer Extraktionswunde - Infektionsmöglichkeit über die Schleimhaut und Knochenwunde - mit Sicherheit osteoradionekrotische Prozesse. Das klinische Bild erstreckte sich

dabei über die ganze Skala einer Röntgenschädigung von Epilationsbezirken, Weichteilödemen über Fistelbildungen zu geschwürigen Defekten im Kiefer-Mundbodenbereich. Auch in den Röntgenaufnahmen waren diese osteoradionekrotischen Prozesse mit Veränderungen der Knochenstruktur, Mineralisationsstörungen des Knochens und der Zähne deutlich erkennbar, wobei der Infektionsweg von der Extraktionswunde in den röntgengeschädigten Knochen hinein verfolgt werden konnte (Bild 13).

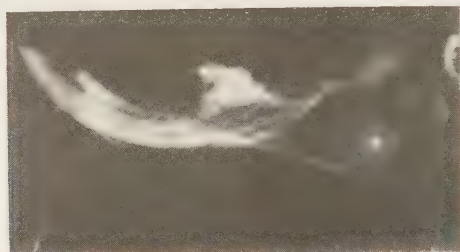


Bild 13

Bei einer Strahlendosis von 5700 R traten gegen Ende und nach Abschluß der Bestrahlungsserie auch ohne Läsionen ausgedehnte geschwürige Prozesse im Bereich des Mundbodens und des Mandibularknochens im Sinne einer Röntgenosteomyelitis auf. Diese massiven Strahlenschäden führten, obwohl Antibiotika (Penicillin) in hohen Dosen verabreicht wurde, innerhalb von 6 - 8 Wochen zum Exitus der Ratten.

Auf den Röntgenaufnahmen war zu erkennen, daß die Strahlenbelastung von 5700 R im Knochen ausgedehnte osteoradionekrotische Vorgänge auch ohne Schaffung einer Schleimhaut- und Knochenwunde ausgelöst hatte. Die Kronen der Molaren waren durch Mineralisationsschäden zerstört (Bild 14).



Bild 14

Histologisch lag im Vergleich zu den Kontrolltieren (ohne Bestrahlung) eine verstärkte Knochenneubildung im Bereich des Alveolarknochens vor, wobei teilweise ursprüngliches Alveolarknochengewebe nicht mehr nachzuweisen war. Dieses neugebildete und auch etwas sklerosierte Knochengewebe war unmittelbar mesenchymal entstanden, wobei als mesenchymales Ausgangsgewebe eine charakteristische chronische fibrosierende entzündliche Reaktion anzuführen ist. Wahrscheinlich hat das durch Strahleneinwirkung diskret zugrundegegangene ursprüngliche Alveolarknochengewebe als Leitschiene für die erneute mesenchymale Ossifizierung gedient. Die im Vergleich zur Kontrollgruppe auffallend ausgeprägte perioessäre Mesenchymreaktion mit regulären Ossifizierungen kann als erwünschte reparative Strahlenreaktion aufgefaßt werden, die offensichtlich gefäßabhängig ist. Unter Tanderilschutz zeigen sich in unseren Versuchen keine Hinweise einer Strahlenangiopathie, so daß möglicherweise die proliferative chronisch-entzündliche Reaktion nicht gehemmt wird.

Hinsichtlich Tanderil ist klinisch bereits bekannt, daß diese Substanz die Strahlenreaktion der Haut und der Schleimhaut unterbindet oder bis zu einem erträglichen Grade bei der Verwendung von konventionellen und Megavoltstrahlen mildert (2, 25, 23, 13, 5, 7). Deshalb ist man sich darüber einig, daß durch die Beeinflussung der Nebenerscheinungen an den Schleimhäuten (keine entzündliche Reaktion oder verzögertes Auftreten in einer gemilderten Form) eine intensive Bestrahlung mit hohen Tumordosen (8 - 10 000 R) ohne Unterbrechung

durchgeführt werden kann.

Von SALISSAMADEN (24) sah nach Oxyphenbutazon (Tanderil) keine Perichondritiden bei bestrahlten Patienten mit Thorax Tumoren, NOE (20) keine parablomatösen Pneumonien bzw. sogenannte Strahlenpneumonitiden, sowie daraus resultierende Strahlenfibrosen mehr.

Während GRAEBNER, KERN und ABRAMARSKI (8) im Tierexperiment unter dem Einfluß von Tanderil eine größere Überlebensrate (38 %) ganzkörperbestrahlter Mäuse gegenüber den Kontrolltieren (4 %) erzielten, beobachteten MELCHING und SCHRÖDER (17) allerdings keine signifikanten Unterschiede.

In der vorliegenden tierexperimentellen Studie konnte gezeigt werden, daß durch rechtzeitige Verabreichung dieses Pharmakons, vor Setzen des Entzündungsreizes, die Strahleneinwirkungen an der Außenhaut, an der Schleimhaut und am Mandibularknochen weitgehend verhindert werden konnten. Das ist mit ziemlicher Sicherheit darauf zurückzuführen, daß zum Zeitpunkt der Strahleneinwirkung im Blut und im Gewebe bereits ein ausreichender Oxyphenylbutazon Spiegel vorhanden war. Allerdings war die Verhütung der Strahleneinflüsse nicht in allen Fällen gleich gut, was gegebenenfalls durch Resorptionsunterschiede bei der interaperitonealen Verabreichung erklärt werden könnte. Inwieweit bei intraperitonealer Applikation Serotonin aus den Mastzellen freigesetzt und in welchem Ausmaße hierdurch die Bestrahlung in ungünstiger Weise beeinflußt werden kann, bleibt allerdings noch abzuklären.

Aus den genannten Gründen wurde die Art der Verabreichung in einer weiteren Tierserie, die ebenfalls einer Strahlenbelastung von 5700 R unterzogen wurde, geändert. Die Applikation per os, die ungleich aufwendiger war, führte zu etwas eindrucksvolleren Ergebnissen, wie klinisch, röntgenologisch und histologisch gezeigt werden konnte. Im klinischen Zustandsbild fehlten Weichteilödeme ebenso wie ulcerative Prozesse. Im Röntgenbild ließen sich geringere Entmineralisationsprozesse und kaum osteoradionekrotische Vorgänge beobachten. Insbesondere ließ die feingewebliche Untersuchung den Schluß zu, daß die perorale Applikationsform im Vergleich zur intraperitonealen Ver-

abreichung eine günstigere Wirkung zeigt.

Hostacain wird in der Klinik bereits erfolgreich bei der Behandlung von Osteoradionekrosen eingesetzt. Es kommt zu einer rascheren Demarkierung toten Knochens, besseren Durchblutung der strahlengeschädigten Bezirke und zu Bildungen von Granulationen auf dem enoral bloßen Knochen.

Die Tierexperimente waren deshalb eine gewisse Bestätigung des klinisch bereits eingeschlagenen Weges.

D BEDEUTUNG FÜR DIE KLINIK

Mit der Einschränkung, daß Tierexperimente nur unter bestimmten Voraussetzungen auf klinische Verhältnisse übertragen werden können, hat sich in diesen Versuchen gezeigt, daß Tanderil und Hostacain die unerwünschten Nebenreaktionen bei der Hochvolttherapie abzu-
schwächen vermögen.

LITERATURVERZEICHNIS

- (1) ALTSCHUL, R.,
DEMAY, M.: Passage of niacin in to cerebrospinal fluid.
Canad. med. Ass. J., Toronto 86, 954 (1962)
- (2) BERGONZINI, R.,
DE MARIA, B.: Klinische Erfahrungen mit Tanderil in der Radiotherapie. In: Beeinflussung von Strahlenreaktionen durch entzündungshemmende Substanzen.
Karger-Verlag 1966 (Basel - New York)
- (3) BURNS, J.J.,
ROSE, R.K.,
GOODWIN, S.,
REICHENTHAL, J.,
HORNING, E.C.,
BRODIE, B.B.: The metab. fate of phenylbutazone (Butazolidin) in man.
J. Pharmacol. exp. Ther. 113 481 (1955)
- (4) BURNS, J.J., VÜ, T.F.,
DAYBON, P.G.,
GUTMANN, A.B.,
BRODIE, B.B.: Biochemical pharmacological considerations of phenylbutazone and its analogues.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 86, 253 (1960)
- (5) COCCHI, N.: Vorläufige Mitteilung über Erfahrungen mit Oxyphenbutazon (Tanderil) bei röntgenbestrahlten Patienten mit Tumor der Mundhöhle, des Pharynx und Larynx.
Radiol. Chir. (Basel) 32, 372 (1963)
- (6) DITTRICH, W.: In: Die Supervolttherapie.
Thieme, Stuttgart (1961)
- (7) FRIDRICH, R.: Die Beeinflussung der Strahlenreaktion durch ein neues Antiphlogisticum.
Schweiz. med. Wschr. 93, 1634 (1963)
- (8) GRAEBNER, H.,
KERN, K.,
ABRAMARSKI, P.: Experimentelle Untersuchungen über die Schutzwirkung des Tanderil bei Gaben vor bzw. nach einer Ganzkörperbestrahlung weißer Mäuse mit 60 Kobalt.
Strahlentherapie 119, 615 (1962)

- (9) HARMS, J.,
KÄRCHNER, K.H.,
KLEINERT, H.: Über die Behandlung der Strahlenre-
aktionen der Schleimhaut.
Med. Welt 19, 1125 (1964)
- (10) HEISS, J., GRASSER, H.: Spezifische Knochennekrosen des Un-
terkiefers und deren Therapie unter
Berücksichtigung der Osteoradione-
krose.
Zahnärztl. Praxis 17, 109 (1966)
- (11) HEISS, J., GRASSER, H.: Neues zur Behandlung der Osteoradio-
nekrose.
Deutsche Zahnärztl. Z. 22, 265 (1967)
- (12) HEISS, J., ROST, N.: Die Lokalanästhesie als Adjuvans bei
der Behandlung der Pulpitis.
Zahnärztl. Z. 64, 12 (1955)
- (13) HELLRIEGEL, W.: Der heutige Stand der Therapie von
Hautreaktionen nach Strahlenbehand-
lung.
Radiol. 2, 300 (1962)
- (14) HERMANN, B.: Über den Stoffwechsel des Butazolidin.
Med.exp.(Basel) 1, 170 (1959)
- (15) KÄRCHER, K.H.: Prüfung der Strahlenschutzwirkung
verschiedener Substanzen mit Hilfe
enzymetischer und histochemischer
Untersuchungen.
Strahlentherapie 121, 83 (1963)
- (16) LINDNER, J.,
WILHELMI, E.: Beeinflussung von Strahlenreaktionen
durch entzündungshemmende Substan-
zen.
Karger - Basel/New York (1965)
- (17) MELCHING, H.J.,
SCHRÖDER: Ergebnisse über die Wirksamkeit von
Tanderil auf die Überlebensrate ganz-
körperbestrahlter Ratten. In: Beein-
flussung von Strahlenreaktionen durch
entzündungshemmende Substanzen.
Karger - Basel/New York (1966)

- (18) MÜHLEISEN, H.,
VÖRTLER, H.H.: Zur Beeinflussung von Strahlenreaktionen durch Tanderil.
Strahlentherapie 139, 707 (1970)
- (19) NAGEOTTE, J.: Rapport des neuritis avec lestissus dans la cornee.
Compt. rend. Soc. de biol. 87, 913 (1922)
- (20) NOE, C.: Klinisch röntgenologische Prüfung der Wirkung von Oxyphenbutazon bei bestrahlten Patienten mit Thorax Tumoren.
In: Beeinflussung von Strahlenreaktionen durch entzündungshemmende Substanzen.
Karger-Verlag 1966 (Basel/New York)
- (21) PFISTER, R.,
HAFLINGER, F.: Über Derivate des Phenybutazons
Helv. chem. Acta 49, 395 - 1957
- (22) REGAUD, C.: Compt. rend. Soc. de biol. 87, 917 (1922)
- (23) RINGLEB, D.: Tanderil bei Behandlung Tumorkranke.
In: Beeinflussung von Strahlenreaktionen durch entzündungshemmende Substanzen.
Karger-Verlag 1966 (Bern/New York)
- (24) SALIS-SAMADEN,
R. von: Prüfung der Wirkung einer Tanderilprophylaxe im Rahmen der Hochvolttherapie.
In: Beeinflussung von Strahlenreaktionen durch entzündungshemmende Substanzen.
Karger-Verlag 1966 (Bern/New York)
- (25) BAUER, J.: Erfahrungen mit Tanderil in der Tumorbildung.
In: Beeinflussung von Strahlenreaktionen durch entzündungshemmende Substanzen.
Karger-Verlag 1966 (Bern/New York)

- (26) SCHMIDT, E.K.: Praxis 51, 78 (1962)
- (27) VOSS, D.: Pyridyl-carbinol und Fibrinolyse.
Med. Welt 52, 2700 (1963)
- (28) WILHELMI, G.: Die pharmakologischen Eigenschaften
der Metaboliten von 1, 2 Diphenyl-3-5
dioxo-4-butyl pyrazolidin.
Arzn.Forsch. 10, 129 (1960)
- (29) WISMER, R.: Action du trihydroxyethylrutoside sur
la permeabilité des vaisseaux capill.
chez l'homme
Praxis 52, 1412 (1963)
- (30) WUNDERLY, C.: Die Bindung des Antiphlogisticums
p-Hydroxyphenylbutazon an die Serum-
proteine.
Arzneim.Forsch. 123, 63 (1958)
- (31) ZOLLINGER, H.U.: Die Strahlenvasculopathie
Path. europ. Brüssel, 145 - 163 (1970)

Herrn Prof. Dr. Dr. J. Heiss, der die Anregung zu dieser Arbeit gab, möchte ich in Dankbarkeit gedenken.

Herrn Prof. Dr. Dr. H.H. Grasser danke ich für die Betreuung bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Dr. Müller-Faßbender und Herrn Priv.-Doz. Dr. Prectl danke ich, daß sie mir mit Rat und Tat zur Seite standen.

LEBENS LAUF

Am 7. Mai 1941 wurde ich als Sohn der Eheleute Josef und Veronika Widmayr in Straubing geboren. Nach dem Besuch der Volksschule in Mengkofen legte ich 1962 am Humanistischen Gymnasium in Straubing die Reifeprüfung ab.

Danach begann ich an der Universität in München das Studium der Zahnheilkunde das ich 1969 mit dem Staatsexamen beendete. Anschließend war ich als Assistenzarzt an der Klinik und Poliklinik für Kieferchirurgie der Universität München und an der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten der Technischen Universität München tätig. Seit August 1972 bin ich als Zahnarzt in Mengkofen/Ndb. niedergelassen.

